

◆ 专论与综述 ◆

吡唑醚菌酯合成研究进展

张 凯¹, 范龙涛¹, 彭效明¹, 居瑞军¹, 晁建平^{1*}, 刘书延², 徐焕文², 刘力磊²

(1. 北京石油化工学院 北京 102617 2. 河北三农生物农药工程技术研究中心 石家庄 050000)

摘要: 简单介绍了吡唑醚菌酯市场、剂型等情况, 详细介绍了其2条合成路线。在此基础上, 重点评述了各条合成路线中的溴化反应、还原反应。

关键词: 吡唑醚菌酯; 合成路线; 评述; 溴化反应; 还原反应

中图分类号: TQ 455.4 文献标志码: A doi: 10.3969/j.issn.1671-5284.2018.02.002

Synthesis Research Progress of Pyraclostrobin

ZHANG Kai¹, FAN Long-tao¹, PENG Xiao-ming¹, JU Rui-jun¹, CHAO Jian-ping^{1*}, LIU Shu-yan², XU Huan-wen², LIU Li-lei²

(1. Beijing Institute of Petrochemical Technology, Beijing 102617, China; 2. Sanlen Biopesticide Engineering Research Center of Hebei, Shijiazhuang 050000, China)

Abstract: The market and formulation of pyraclostrobin was introduced in this paper. The two synthesis routes were introduced in detail. On the basis of synthesis routes, bromination reaction and reduction reaction were reviewed.

Key words: pyraclostrobin; synthesis route; review; bromination reaction; reduction reaction

吡唑醚菌酯(pyraclostrobin)又名唑菌胺酯, 由德国巴斯夫公司2001年首先在德国、英国、法国上市。其化学名称 *N*-[2-[1-(4-氯苯基)-1*H*-吡唑-3-基氧甲基]苯基](*N*-甲氧基)氨基甲酸酯。其化学结构式如图1所示。吡唑醚菌酯属于甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂, 其广谱、高效、低毒, 对非靶标生物安全, 对环境友好。自吡唑醚菌酯上市销售以来, 市场份额快速上升^[1]。其2014年全球销售额达峰值10亿美元, 2015年全球销售额达8.5亿美元, 在甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂中位列第二。目前, 吡唑醚菌酯单剂及众多复配制剂已在全球80多个国家100多种作物上进行了登记, 其应用范围在稳步扩大^[2]。

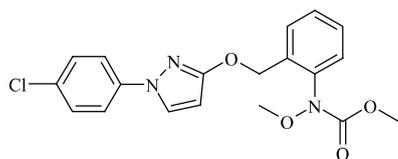


图1 吡唑醚菌酯结构式

吡唑醚菌酯的主要剂型有: 水分散粒剂、悬乳剂、乳油、悬浮剂、悬浮种衣剂等。其还可以制成油悬浮剂、粉剂、膏剂和可湿性粉剂等剂型^[3-4]。巴斯夫欧洲公司在中国已经推出了10个吡唑醚菌酯产品, 单剂产品包括250 g/L乳油、18%悬浮种衣剂、9%微囊悬浮剂, 复配制剂配伍品种包括灭菌唑、烯酰吗啉、氟唑菌酰胺、啶酰菌胺、甲基硫菌灵、氟环唑、代森联等^[5]。

吡唑醚菌酯在拉丁美洲、北美自由贸易区、欧洲、亚洲等全球主要市场销售, 2016年亚洲市场仅占其全球市场的5.5%。其在中国的市场尚未得到有效开发, 从目前国内吡唑醚菌酯的使用来看, 其主要用于果蔬, 在大田作物上应用较少^[6]。因此, 只要合理开发使用, 吡唑醚菌酯在中国仍存在较大的增长空间。

1 吡唑醚菌酯的合成

已有不少期刊和专利介绍了吡唑醚菌酯的合

收稿日期: 2017-09-25; 修回日期: 2017-11-20

基金项目: 国家自然科学基金项目(21406015)

作者简介: 张凯(1993-) 男, 河南省周口市人, 硕士研究生, 主要从事农药合成研究工作。E-mail 2247758194@qq.com

通讯作者: 晁建平(1963-) 男, 副教授, 主要从事药物合成与工艺研究。E-mail xhaojp@bipt.edu.cn

成方法,综合比较吡唑醚菌酯的合成方法,将其归纳为以下2条合成路线。

1.1 合成路线1

合成路线1见图2。

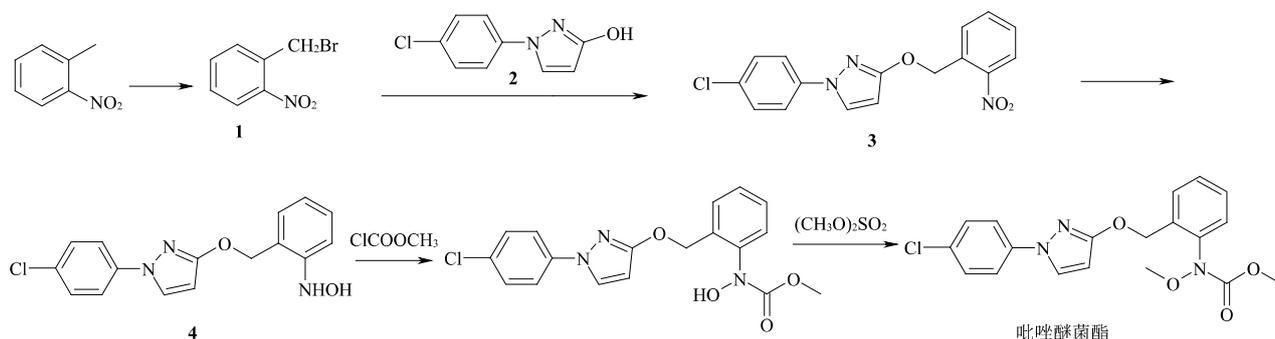


图2 吡唑醚菌酯合成路线1

该工艺路线以邻硝基甲苯为起始原料,经溴化得到邻硝基苄基溴(中间体1);中间体1与中间体1-(4-氯苯基)-3-羟基吡唑(中间体2)发生醚化反应,所得中间体2-[(N-(4-氯苯基)-3-吡唑氧基甲基]硝基苯(中间体3)还原得相应的羟胺(中间体4),中间体4再与氯甲酸甲酯、硫酸二甲酯经N-羧基化、O-甲基化反应得到吡唑醚菌酯^[7]。中间体3、中间体4是此合成工艺的重要中间体,是该工艺工业化的关键^[8]。

对于2-[(N-(4-氯苯基)-3-吡唑氧基甲基]硝基苯,李艳芳等^[9]以邻硝基苄基溴和1-(4-氯苯基)-3-羟基吡唑为原料,在碱性水溶液和有机溶剂组成的混合液中进行反应,产物中间体3因在混合液中溶解度小而析出,直接过滤、洗涤、烘干处理,无需重结晶。该方法反应时间短,后处理简单,反应收率在91.3%以上,易于工业化生产。巴斯夫公司在其申请的专利中介绍,在非质子溶剂存在下,邻硝基甲苯溴化得到邻硝基苄基溴,不经分离,在碱存在下与1-(4-氯苯基)-3-羟基吡唑反应制备2-[(N-(4-氯苯基)-3-吡唑氧基甲基]硝基苯^[10]。制备过程中,通过优化投料比来抑制副产物的生成,该方法取得了良好的效果,所得中间体纯度较高。其中,溴化反应收率为58.1%,醚化反应收率为85.6%。

兰世林^[11]按照此路线对吡唑醚菌酯的合成工艺进行了探索研究,通过改进实验条件,减少有机溶剂使用种类,缩短反应时间,使得该路线生产成本略有下降。以邻硝基甲苯计,所得产物吡唑醚菌酯总收率达到46.2%。

陶贤鉴等^[12]对此路线中的关键步骤溴化、还原反应进行深入研究。通过降低转化率,提高选择性的方法,减少溴化步骤副产物,溴化反应收率为85.0%;在还原反应中,向2-[(N-(4-氯苯基)-3-吡唑氧

基甲基]硝基苯的DMF溶液中加入少量亚磷酸三乙酯及非晶态催化剂Ni-Ce-P,并通入氢气,有效减少还原副产物的生成,还原反应收率为92.4%。吡唑醚菌酯的质量分数大于95.0%,以反应原料对氯苯肼计,反应总收率大于48%。经过工艺改进,提高了产品品质,工艺操作简便顺畅,且生产成本有所降低,可用于工业化生产。

张永臣^[13]对该合成路线各个反应步骤的不同合成条件进行了比较分析,并对反应的一些影响因素进行了实验研究,对关键步骤溴化、还原进行了优化。溴化反应以NBS为溴化剂,溴化收率为60.4%;还原反应以Pt/C为催化剂,还原收率为92.5%。吡唑醚菌酯总收率为49.4%(以邻硝基甲苯计),质量分数大于97%。

徐平平^[14]也对吡唑醚菌酯合成路线中关键步骤溴化及还原反应进行研究。在溴化反应中,采用双氧水/溴化氢为反应体系较采用四氯化碳/NBS体系溴化效果好,成本低,且毒性小;还原反应以丙酮为溶剂,采用锌粉/氯化铵还原,反应成本相对较低,且安全,溶剂可以回收利用。

张斌斌^[15]在其论文中对该路线中溴化、还原工艺进行优化。以氯苯做溶剂,偶氮二异丁腈为引发剂,双氧水/溴化氢为溴化体系进行溴化,反应收率达57.8%;还原反应以异丙醇为溶剂,N₂保护下,在锌粉/氯化铵体系中反应20 h,还原反应收率约83.0%。

巴斯夫公司报道了吡唑醚菌酯制备过程中的硝基还原反应。将硝基化合物悬浮或溶于甲基叔丁基醚中,向其中加入负载于氧化铝的钨催化剂(质量分数5%),15℃时,水合肼还原硝基化合物成相应羟胺^[16];专利CN103415508B中催化体系变换为5% Rh/C催化剂(含水量59%),溶剂为甲基叔丁基醚,

还原剂为水合肼。室温反应2 h后,经柱分离得到中间体4,质量分数为99.2%^[17]。虽然这2种方法的羟胺收率均较高,但钕、铈催化剂本身价格昂贵,产物分

离需采用柱色谱工艺,难以工业化。

1.2 合成路线2

合成路线2见图3。

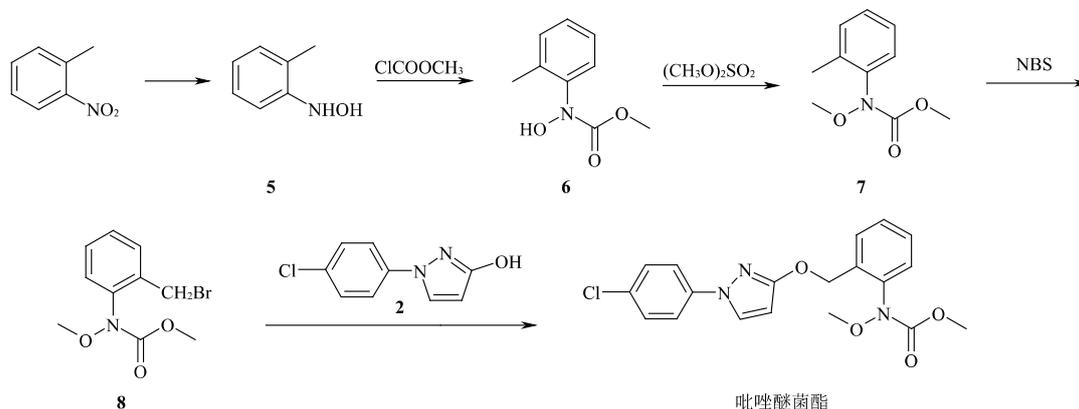


图3 吡唑醚菌酯合成路线2

该工艺路线先将邻硝基甲苯还原成邻甲基苯基羟胺(5),再与氯甲酸甲酯、硫酸二甲酯经*N*-羧基化、*O*-甲基化反应得到*N*-甲氧基-*N*-(2-甲基苯基)氨基甲酸甲酯(7),然后进行苯环侧链溴化得中间体8,最后与1-(4-氯苯基)-3-羟基吡唑醚化得到吡唑醚菌酯。

该路线的特点是先还原后溴化。邻硝基甲苯中的硝基在微酸性条件下(如在NH₄Cl溶液中),可以还原得到邻甲基苯基羟胺。采用锌粉进行的还原反应收率较低,三废多,后处理比较麻烦,高压加氢还原对设备要求较高,采用铂碳加氢还原,催化剂价格昂贵,生产成本较高,催化剂容易失活。因此,还原反应是本工艺路线的关键步骤。

李仲英等^[18]以乙醇为溶剂,在30℃条件下,采用Zn/NH₄Cl还原体系于氮气保护下进行硝基还原反应,还原收率达60.8%。

洪湖等^[19]在李仲英研究基础上对还原反应投料比及滴加方式进行优化。为避免还原产物的损失,采用二氯乙烷萃取羟胺,萃取液干燥后直接进行后续反应,得到较羟胺稳定的*N*-羟基-*N*-(2-甲基苯基)氨基甲酸甲酯(6),2步反应收率达71%,质量分数为98%。

陈明明^[20]通过实验优化了该路线中关键步骤还原反应、溴化反应。还原反应以无水乙醇为溶剂,锌粉/氯化铵为还原体系,通过调整物料配比、滴加速度等,使得所制邻甲基苯基羟胺质量分数达91.2%。邻甲基苯基羟胺不经分离纯化,直接与氯甲酸甲酯反应,2步收率80.6%;溴化反应中,*N*-甲氧基-*N*-(2-甲基苯基)氨基甲酸甲酯、NaBrO₃、NaHSO₃三者物质的量之比为1:1:1,引发剂选用偶氮二异丁腈,在

温度为60℃时反应3 h,溴化产物(中间体8)液相色谱归一质量分数为87.9%。该合成路线总收率为47.8%,质量分数大于99.5%。

李清^[21]也对该工艺中还原、溴化反应进行优化改进。还原反应以水合肼为还原剂,在氮气保护下,于0~5℃反应6.0 h,得邻甲基苯基羟胺。还原反应最佳物料配比 $n(\text{甲苯}) : n(\text{镍粉}) : n(\text{水合肼}) = 1.0 : 0.4 : 2.0$ 。溴化反应选用NBS为溴化剂,以CCl₄为溶剂,*N*-甲氧基-*N*-(2-甲基苯基)氨基甲酸甲酯、NBS、过氧化苯甲酰三者物质的量之比为1.00:1.02:0.50。溴化反应收率为87.3%。合成路线2总收率大于56.7%。

王陈敏^[22]采用该合成路线,以邻硝基甲苯和1-(4-氯苯基)-3-羟基吡唑为原料合成吡唑醚菌酯,并对其关键步骤进行研究讨论。还原反应采用锌/氯化铵体系,通过适当降低邻硝基甲苯转化率,以提高邻甲基苯基羟胺(中间体5)的选择性。由于羟胺不稳定,还原反应所得粗品直接进行下一步反应。2步反应收率为76.0%。对于溴化反应,通过优化投料比,来达到提高收率及产物品质的目的。实验证明,当*N*-甲氧基-*N*-(2-甲基苯基)氨基甲酸甲酯与NBS物质的量之比为1:1~1:1.2时,溴化收率可达90.0%。吡唑醚菌酯的总收率为62.0%(以邻硝基甲苯计)。

黄金祥等^[23]以锌粉为还原剂,以合金微纳米粉体作为催化剂进行硝基还原,控制温度为55~65℃,加入少量正丙胺以提高羟胺的选择性。

2 结论

对比吡唑醚菌酯的2条合成路线,可以看出,路

线1先溴化再与1-(4-氯苯基)-3-羟基吡唑进行醚化,即先构建2-[(N-4-氯苯基)-3-吡唑氧基甲基]硝基苯,再进行硝基还原等来实现目标产物的合成。在这一合成工艺中,由于过早引入了价格相对昂贵的1-(4-氯苯基)-3-羟基吡唑,使得工艺总成本有所提高,降低了其竞争力。而合成路线2则先构建吡唑醚菌酯分子中邻二取代苯基结构单元,然后再与1-(4-氯苯基)-3-羟基吡唑进行醚化反应制备吡唑醚菌酯。该路线总成本较路线1要经济一些,更具有竞争力,也更有利于工业化生产。在工艺路线2中,综合考虑还原、溴化反应和总收率,王陈敏的研究工艺较好。路线1、路线2中部分反应的原理尽管类似,但原料却有所不同,反应结果也会存在差异。最终合成路线的选择,取决于开发者对反应工艺的研究及其所选择的实际工艺综合成本。

参考文献

- [1] 杨丽娟, 柏亚罗. 甲氧基丙烯酸酯类杀菌剂——吡唑醚菌酯 [J]. 现代农药, 2012, 11 (4): 46-50.
- [2] Phillips McDougall. Agriservice Products Section—2015 Market [R]. Phillips McDougall, 2016.
- [3] Tomlin C D S. The e-Pesticide Manual [DB/CD]. 16th ed. Brighton: British Crop Production Council, 2011.
- [4] Alan Baylis. Agrochemicals Coming Off-patent 2012—2016 [R]. London: Informa UK Ltd, 2011: 68-70.
- [5] 农业部农药检定所. 农药登记数据 [EB/OL]. [2017-09-25]. <http://www.chinapesticide.gov.cn/hysj/index.jhtml>.
- [6] Phillips McDougall. Active Ingredient Results Presented by Country [DB/OL]. [2017-09-25]. http://www.agraspire.com/searchByProduct_detail.asp.
- [7] 李清, 李巍, 刘东志, 等. 吡唑醚菌酯的合成研究 [J]. 化学工业与工程, 2016, 33 (1): 45-50.
- [8] 唐建刚. 2-[(N-4-氯苯基)-3-吡唑氧基甲基]硝基苯合成研究进展 [J]. 河南化工, 2016, 33 (6): 13-15.
- [9] 李艳芳, 戴荣华, 韦能春, 等. 一种2-[(N-4-氯苯基)-3-吡唑氧基甲基]硝基苯的制备方法: ZL, 201410835534.6 [P]. 2015-04-08.
- [10] 温格特 H, 戈兹 N, 凯尔 M, 等. 2-(3-吡唑基氧基亚甲基)硝基苯的制备方法: ZL, 98807681.0 [P]. 2003-09-06.
- [11] 兰世林. 新型Strobin类杀菌剂的合成与生物活性研究 [D]. 长沙: 湖南师范大学, 2006.
- [12] 陶贤鉴, 罗亮明, 黄超群, 等. 吡唑醚菌酯的合成研究 [J]. 农药研究与应用, 2009, 13 (1): 16-17; 21.
- [13] 张永臣. 唑菌胺酯的合成工艺研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江大学, 2009.
- [14] 徐平平. 杀菌剂肟菌酯和吡唑醚菌酯的合成工艺研究 [D]. 武汉: 华中师范大学, 2012.
- [15] 张斌斌. 吡唑醚菌酯的合成研究 [D]. 杭州: 浙江工业大学, 2013.
- [16] 科特 A, 普尔 M, 科波拉 M. 制备取代的N-苯基羟胺的方法: ZL, 201180045406.6 [P]. 2015-02-25.
- [17] 科特 A, 普尔 M, 曲涛, 等. 制备取代的N-苯基羟胺的方法: ZL, 201280012261.4 [P]. 2016-08-10.
- [18] 李仲英, 李江胜, 刘卫东. N-甲氧基-N-2-甲基苯基氨基甲酸甲酯的合成工艺研究 [J]. 湖南大学学报: 自然科学版, 2004, 31 (1): 4-6.
- [19] 洪湖, 马海军, 曹庆亮. 吡唑醚菌酯的主要中间体N-甲氧基-N-2-甲基苯基氨基甲酸甲酯的合成工艺改进 [J]. 世界农药, 2013, 35 (3): 32-33.
- [20] 陈明明. 吡唑醚菌酯的合成工艺研究 [D]. 石家庄: 河北科技大学, 2013.
- [21] 李清. 杀菌剂吡唑醚菌酯和噁菌环胺的合成研究 [D]. 天津: 天津大学, 2014.
- [22] 王陈敏. 吡唑醚菌酯的合成研究 [D]. 南京: 南京理工大学, 2014.
- [23] 黄金祥, 过学军, 吴建平, 等. 一种吡唑醚菌酯的合成工艺: ZL, 201610319197.4 [P]. 2016-10-12. (责任编辑: 顾林玲)

先正达杀菌剂 Miravis(氟唑菌酰胺)将获得澳大利亚登记

先正达(现属中国化工集团公司)杀菌剂Miravis有望于2018年4月获得澳大利亚登记。Miravis有效成分为氟唑菌酰胺(pydiflumetofen, 商标名Adepidyn), 登记用于油菜, 喷雾防治油菜黑胫病(*Leptosphaeria maculans*)和白斑病(*Mycosphaerella capsellae*)。

氟唑菌酰胺属于琥珀酸脱氢酶抑制剂(SDHI)类杀菌剂, 其具有新颖N-甲氧基-(苯基-乙基)-吡唑-甲酰胺结构, 与SDHI类杀菌剂其它成员结构有所不同。先正达产品主管Angus Rutherford说, Miravis与当前其它防治黑胫病的药剂相比, 活性更胜一筹。其具有优异的表面张力, 能够被植株快速吸收, 并在植物体内均匀分布。另外, Miravis具有持效长期的特点。

2016年, 氟唑菌酰胺与苯醚甲环唑的复配产品Miravis Duo首先获得阿根廷登记, 用于大豆。2018年, Miravis Top在阿根廷上市, 用于辣椒和番茄。先正达已向美国递交氟唑菌酰胺登记申请, 其单剂及五元复配制剂有望于2018年获得美国EPA登记。(顾林玲译自《AGROW》)